

Terapia Electroconvulsiva: Seguridad y eficacia en el Tratamiento de síntomas Neuropsiquiátricos en Epilepsia



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA  
 MANUEL VELASCO SUÁREZ  
 DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

No.: 11/21  
 Fecha: 25/05/21

Sometimiento inicial  x Revisión: #\_\_  Enmienda: #\_\_

Terapia Electroconvulsiva: Seguridad y eficacia en el Tratamiento de síntomas Neuropsiquiátricos en Epilepsia

<b>Investigador principal</b>			
Nombre y firma	Adscripción	Correo electrónico	Teléfono con extensión
Angel Alberto Ruiz Chow 	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez"	aaruizchow@gmail.com	5555022820

<b>Subinvestigadores</b>			
Nombre y firma	Adscripción	Correo electrónico	Teléfono con extensión
Josué David Arellano Gurrola	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez"	Josuearellano85@gmail.com	3141009420

Multicéntrico:  Si  No

Colaboración internacional:  Si  No

# Terapia Electroconvulsiva: Seguridad y eficacia en el Tratamiento de síntomas Neuropsiquiátricos en Epilepsia

Origen de la iniciativa:  Interno  Externo

Financiamiento:

Autofinanciado  CONACyt  Patrocinado por la Industria

El protocolo está destinado para fines de tesis de grado:  Si  No

Especialidad  Subespecialidad  Maestría/doctorado  CPAEM

## CONTENIDO

1.	RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA .....	3
2.	LISTADO DE CAMBIOS .....	4
3.	MARCO TEÓRICO.....	4
4.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	10
5.	HIPÓTESIS .....	10
a.	Hipótesis de trabajo .....	10
b.	Hipótesis estadística.....	10
6.	OBJETIVOS .....	10
a.	Objetivo principal .....	10
b.	Objetivos secundarios/específicos (opcionales) .....	10
7.	JUSTIFICACIÓN.....	11
8.	DISEÑO DEL ESTUDIO .....	11
a.	Población de estudio .....	11
b.	Criterios de selección .....	12
9.	Variables.....	12
10.	PLAN ESTADÍSTICO .....	17
a.	Descriptivo.....	17
b.	Analítico (inferencial) .....	17
c.	Paquetería utilizada.....	17
11.	METODOLOGÍA.....	17
a.	Recursos humanos .....	17
b.	Recursos materiales .....	18
c.	Procedimiento de obtención consentimiento informado .....	18
d.	Intervención propuesta.....	18
e.	Métodos e instrumentos de recolección de datos .....	18
f.	Manejo y procesamiento de datos .....	18
g.	Seguridad y reporte de eventos adversos.....	18
12.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	18
13.	CONSIDERACIONES FINANCIERAS .....	18
a.	Estudio patrocinado .....	18
b.	Recursos económicos con los que se cuenta: .....	19
c.	Recursos económicos por solicitar:.....	19
d.	Análisis de costo por paciente: .....	19
14.	CRONOGRAMA.....	19
a.	Duración estimada: .....	19

## Terapia Electroconvulsiva: Seguridad y eficacia en el Tratamiento de síntomas Neuropsiquiátricos en Epilepsia

b.	Fecha de inicio tentativa: .....	19
c.	Fecha de término tentativa:.....	19
15.	RESUMEN CURRICULAR.....	20
16.	DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES .....	20
17.	REFERENCIAS .....	21
18.	ANEXOS .....	23
a.	Carta de consentimiento informado .....	23
b.	Comprobante de entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas vigente .....	23
c.	Otros de acuerdo con lo estipulado en el protocolo .....	23

### 1. RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA

Título	Terapia Electroconvulsiva: Seguridad y eficacia en el Tratamiento de síntomas Neuropsiquiátricos en Epilepsia
Metodología	Estudio Descriptivo, Retrospectivo, Serie de Casos
Duración	Un año
Centro(s) participantes	Subdirección de psiquiatría del INNN
Riesgo de la investigación	Ninguno
Objetivo primario	Describir las características clínicas de los pacientes con epilepsia que recibieron TEC.
Objetivo secundario	Describir las complicaciones e indicaciones del uso de TEC en pacientes con epilepsia y su repercusión en las crisis durante el tratamiento, así como en la hospitalización.
Tamaño de muestra	36
Criterios de inclusión principales	Edad: 18 a 65 años Diagnostico de Epilepsia Paciente del INNN Coomorbilidad psiquiátrica que amerite terapia electroconvulsiva Hospitalizados en el área de neuropsiquiatría de Enero del 2011 a Diciembre del 2017
Criterios de exclusión principales	Pacientes en los que haya duda del diagnóstico de epilepsia Pacientes en los que no se encuentre toda la información en el expediente clínico.
Intervención	El estudio no plantea ninguna intervención, se trata de un estudio descriptivo de pacientes con epilepsia que recibieron TEC
Métodos estadísticos	Se realizará estadística descriptiva con medidas de tendencia central. Se describirán las variables clínicas y epidemiológicas cuantitativas a través de medias o medianas; y las variables cualitativas en porcentajes o frecuencias.
Palabras clave	TEC, Epilepsia, Psicosis interictal, Depresion Mayor, agitación, suicidio, catatonía.

## 2. LISTADO DE CAMBIOS

(solo en caso de versión revisada, modificada o enmienda)

	<b>Describir el cambio realizado</b>	<b>Página</b>
1	Se reviso la redacción y gramatica del marco teorico y justificación	4-10
2	Se agregó Serie de Casos del artículo recomendado de Lunde & Lee, sobre Terapia electroconvulsiva y epilepsia, así mismo reporte de casos de pacientes con epilepsia tratados con Terapia electroconvulsiva	10
3	Se modifíco Hipotesis de trabajo, Hipotesis Nule e Hipotesis Alterna	10, 11
4	Se cambio el Diseño de Estudio	12
5	Se elimino el tamaño del efecto ya que para tal no existe en el estudio	12
6	Se modifíco la Variable Motivo ingreso de variable dependiente a independiente	15
7	Se agregaron las Bibliografías del marco teorico	22-24
8		
9		
10		

## 3. MARCO TEÓRICO

### ANTECEDENTES

El beneficio de la terapia electro convulsiva (TEC) aunado a la experiencia en el instituto nacional de neurología y neurocirugía (INNN) en pacientes con agresividad, catatonía, psicosis, depresión, así como epilepsia nos ha llevado a realizar el siguiente estudio.

Aún el uso para tratar epilepsia con TEC es controversial, debería de considerarse en pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas, reportamos el uso de TEC en 36 pacientes con epilepsia hospitalizados en el servicio de neuropsiquiatría.

### INTRODUCCIÓN

Afectando alrededor de 50 millones de personas en el mundo, Epilepsia es una enfermedad de etiología neurológica la cual limita las actividades de la vida diaria, declive cognitivo, alteraciones en el comportamiento y consecuencias financieras con un incremento en la mortalidad. <sup>(1)</sup> La farmacoterapia permanece hasta la fecha como el tratamiento anti epiléptico más eficaz y el de mayor uso. <sup>(2)</sup>

El desarrollo de la epilepsia consiste en tres fases (i) daño cerebral ej. TCE, infarto, encefalitis viral y autoinmune, estatus epiléptico; (ii) epileptogenesis, fase latente, (iii) crisis espontaneas y recurrentes, fase real de epilepsia. Se ha demostrado que existe disfunción autoinmune, así como reactantes inflamatorios los cuales juegan un roll importante en el desarrollo de la enfermedad. <sup>(3-5)</sup>

## Terapia Electroconvulsiva: Seguridad y eficacia en el Tratamiento de síntomas Neuropsiquiátricos en Epilepsia

Las comorbilidades psiquiátricas más frecuentes con epilepsia incluye depresión, trastorno de ansiedad, trastorno por déficit de atención y psicosis (Gaitatzis *et al.*, 2004; Hesdorffer and Krishnamoorthy, 2011).

La TEC es una modalidad terapéutica valiosa en la práctica clínica psiquiátrica.<sup>(6)</sup> El desarrollo de varios agentes farmacológicos con perfil amigable para el paciente restringió el uso de la TEC en la práctica clínica actual. Sin embargo, todavía se usa comúnmente en el tratamiento de la depresión, el episodio maníaco agudo, la catatonía y la esquizofrenia resistente al tratamiento.<sup>(7)</sup>

La respuesta terapéutica lograda mediante la administración de TEC suele ser más rápida que la de los medicamentos psicotrópicos existentes. El uso inicial de las convulsiones con un propósito terapéutico (manejo del trastorno psiquiátrico) se basó en una observación que fue indicativa de un importante sustento biológico detrás de la eficacia terapéutica de la TEC. A principios del siglo pasado, se comparó la densidad de células gliales en el cerebro de pacientes que padecían esquizofrenia con la de los que padecían epilepsia. El número de células gliales en el cerebro de pacientes con epilepsia fue mayor que el de los que padecían esquizofrenia, lo que indica el papel de las convulsiones en el mantenimiento de la densidad de las células gliales. Esta observación biológica ha dado a luz a la idea de que la inducción de convulsiones puede ayudar a restaurar el número de células gliales provocando una mejoría en la enfermedad psiquiátrica.<sup>(8)</sup>

La TEC implica la aplicación de corriente eléctrica a través del cerebro con el propósito de aliviar síntomas específicamente de trastornos mentales, aproximadamente el 80% de los pacientes tratados con TEC cuentan con el diagnóstico de depresión mayor, también se usa aunque menos frecuente en esquizofrenia, la condición a la cual originalmente se le aplicaba, además de catatonía y manía aguda. También está indicado para ciertas condiciones médicas que no responden a tratamiento médico como enfermedad de parkinson refractario particularmente síndrome "on – off", síndrome neuroleptico maligno y convulsiones intratables.<sup>(9)</sup>

No existe una teoría definitiva sobre el mecanismo de la TEC, más de 100 teorías se han propuesto durante los 70 años en que el tratamiento ha estado disponible. Sin embargo, aunque la técnica y la práctica de la TEC ha mejorado considerablemente en las últimas décadas, los mecanismos neurobiológicos cruciales que contribuyen a la eficacia terapéutica en distintos trastornos psiquiátricos aún están bajo investigación. En términos generales, la complejidad del sistema nervioso central ha hecho que sea un desafío considerable distinguir los fenómenos clínicos y neurológicos asociados con el uso de la TEC de los hallazgos que son conjeturales o coincidentes.<sup>(10,11)</sup>

Las teorías biológicas más recientes han destacado las alteraciones neurofisiológicas producidas por el estímulo de la TEC, que probablemente estén relacionadas con los efectos anticonvulsivos. La hipótesis anticonvulsivante propone que la capacidad autolimitada de la convulsión en la TEC y asociada a una supresión funcional de la actividad bioeléctrica con eficacia y resultados clínicos positivos. Los efectos anticonvulsivantes de la TEC son tal vez más obvios con respecto a su uso en el tratamiento para epilepsia refractaria y estatus epileptico.<sup>(12,13)</sup> Estos cambios también se manifiestan durante el curso de la TEC, como el aumento progresivo del umbral convulsivo, el cual se ha asociado a la respuesta clínica y la disminución progresiva en cuanto a la duración de la convulsión, también aumenta neurotransmisores inhibitorios y disminuye neurotransmisores excitatorios.<sup>(14-15)</sup>

## Terapia Electroconvulsiva: Seguridad y eficacia en el Tratamiento de síntomas Neuropsiquiátricos en Epilepsia

Durante las últimas tres décadas, la investigación se ha centrado en las cualidades del estímulo eléctrico de pulso breve en combinación con variaciones en la colocación de los electrodos, con el fin de determinar las condiciones óptimas para mantener la eficacia y reducir los efectos adversos. Los médicos habían asumido que era la provocación de una convulsión generalizada de gran mal de duración adecuada lo que era "necesario y suficiente" para los efectos antidepresivos. <sup>(16-18)</sup>

Sackeim et al. estableció que la intensidad del estímulo eléctrico, administrado con respecto al umbral convulsivo de un individuo, tiene un impacto tanto en la eficacia de la TEC unilateral derecha (TEC U) como en los efectos adversos asociados tanto con la TEC U como con la TEC bilateral (TEC BL). <sup>(19)</sup>

Este descubrimiento estimuló investigaciones adicionales destinadas a determinar hasta qué punto el estímulo eléctrico debería exceder el umbral de convulsiones de un individuo. Sackeim y col. desarrolló y empleó un método de aproximación del umbral de convulsiones, que implica la aplicación de estimulaciones repetidas. Este método incremental se utilizó para determinar la dosis eléctrica más pequeña necesaria para que la TEC de pulso breve produzca una convulsión de gran mal de duración suficiente, en un individuo en particular. El trabajo que se extendió a partir de esto tenía el objetivo de evitar que los pacientes recibieran una dosis eléctrica fija que podría ser insuficiente para producir los efectos clínicos deseados para TEC U o bien podría exceder la dosis de estímulo óptima y así intensificar los efectos cognitivos desfavorables. <sup>(20)</sup>

La Tomografía por emisión de positrones han revelado aumento del flujo cerebral y tasa metabólica con la presencia de convulsión en TEC, produciendo un estado de hipermetabolismo. <sup>(16)</sup> Los eventos electroencefalográficos (EEG) también se han estudiado como una medida de los cambios cerebrales y la supresión bioeléctrica posictal asociados con la respuesta clínica a la TEC. El grado de supresión pos ictal, o disminución de la amplitud del EEG, así como el desarrollo de frecuencias de ondas lentas (delta) sobre la corteza prefrontal durante y después del curso de TEC, ambos sugieren reducciones en la actividad neuronal, se han asociado con mejoras clínicas independientes de aspectos técnicos específicos del tratamiento, incluida la colocación de electrodos y la intensidad del estímulo. <sup>(21,22)</sup>

Recientemente, se ha prestado una atención considerable al papel del hipocampo en los trastornos del estado de ánimo y los efectos de los tratamientos antidepresivos, incluida la TEC, sobre esta estructura. Se pueden generar nuevas neuronas en la circunvolución dentada del hipocampo humano adulto, lo que proporcionó el ímpetu para una mayor investigación sobre el papel de esta estructura en los trastornos del estado de ánimo. Estas investigaciones han revelado que los tratamientos antidepresivos, en particular la TEC, promueven la neurogénesis en el hipocampo y que las reacciones fisiopatológicas a factores ambientales, como el estrés, pueden reducirla. <sup>(23,24)</sup>

Los centros subcorticales del hipocampo, el amígdala y el estriado han mostrado aumentos en el volumen de materia gris después de la serie de TEC, lo que sugiere neuroplasticidad de la estructura cerebral inducida por TEC relacionada con una mejor respuesta clínica <sup>(25,26)</sup>

Además, las imágenes con tensor de difusión (DTI) pueden cuantificar la orientación de la fibra y la integridad de la materia blanca, estudios basados en DTI sugieren una tendencia de aumento de la microestructura de la sustancia blanca (anisotropía fraccionada [FA]) en la formación del hipocampo y los lóbulos frontal y temporal después del tratamiento con TEC. <sup>(27,28)</sup>

## Terapia Electroconvulsiva: Seguridad y eficacia en el Tratamiento de síntomas Neuropsiquiátricos en Epilepsia

Recientemente, el trabajo de DTI de cerebro completo encontró aumentos de FA en los circuitos fronto-límbicos dorsales que son modulados por la terapia de TEC y se relacionan con la respuesta terapéutica. <sup>(29)</sup>

La TEC en sí misma se asocia consistentemente con breves elevaciones agudas en los niveles sanguíneos de varias hormonas (prolactina, tirotropina, oxitocina, vasopresina y glucocorticoides) como se analiza en varias revisiones completas. Estas elevaciones agudas no están necesariamente asociadas con la acción antidepressiva de la TEC per se; están más estrechamente asociados con la expresión y duración de las convulsiones, y las características técnicas del estímulo de TEC. <sup>(30)</sup>

Durante la fase ictal de la convulsión inducida a través de la TEC ocurre un aumento de la tensión arterial como consecuencia se podría romper la barrera hemato encefálica, durante este proceso ciertos neuro químicos aumentan en la circulación hacia el parenquima cerebral trayendo cambios específicos tales como aumento el factor neurotrófico derivado del cerebro, angiogenesis y neurogenesis.<sup>(31)</sup> La TEC provoca cambios neuroplásticos en la sinapsis (sinaptogenesis), neuronas (neurogenesis), dentritas (dendrogenesis), vasculares (angiogenesis) así como células gliales (gliogenesis) apareciendo tan pronto como después de un solo estímulo. <sup>(32)</sup>

En 1934 Ladislaw meduna, un psiquiatra húngaro, investigó una hipotética relación inversa entre convulsiones y esquizofrenia. Basándose en estudios neuropatológicos y una revisión del trabajo realizado durante el siglo anterior, Meduna postuló una posible relación entre la falta de células gliales en individuos con esquizofrenia y el crecimiento excesivo de estas células en personas con epilepsia. Con la esperanza de curar a los pacientes con esquizofrenia induciendo la epilepsia, inyectó alcanfor en aceite a un paciente con esquizofrenia catatónica, lo que provocó una convulsión de gran mal de 60 segundos. <sup>(33)</sup>

La hipótesis de Meduna de que aparentemente hubo un antagonismo reversible entre el estado epiléptico y la esquizofrenia condujo al desarrollo de su aplicación a una amplia gama de condiciones clínicas.<sup>(34)</sup> Se observó que el umbral para las convulsiones (el voltaje mínimo requerido para provocar una convulsión) se elevó en pacientes sometidos a TEC proponiéndose que podría ser útil en el manejo de pacientes con epilepsia. Varios informes reportaron una reducción en la frecuencia de crisis en un pequeño número de pacientes con epilepsia intratable.<sup>(35)</sup>

Uno de cada tres personas con epilepsia es probable que experimenten síntomas del estado de ánimo y/o ansiedad a lo largo de su vida que se pueden presentar como trastorno definido. La causa de estos "trastornos emocionales" es multifactorial, incluyendo antecedentes psiquiátricos familiares y personales que preceden y / o siguen al inicio de la epilepsia, los cambios neuroquímicos y estructurales asociados con el trastorno convulsivo, el tipo de síndrome de epilepsia, los obstáculos psicosociales y los efectos iatrogénicos. De hecho, los fármacos antiepilépticos (FAEs) pueden desempeñar un papel importante en el "perfil emocional" de personas con epilepsia a través de sus efectos sobre el control de las convulsiones y las propiedades psicotrópicas positivas de algunos fármacos que afectan los trastornos del estado de ánimo y / o ansiedad. <sup>(36)</sup> La psicosis relacionada con los antiepilépticos generalmente se deben a la toxicidad de los fármacos o se produce en el contexto de normalización forzada. Este concepto se debe a las publicaciones de Heinrich Landolt, quien informó sobre un grupo de pacientes con episodios psicóticos floridos asociados con la "normalización forzada" del EEG. <sup>(37)</sup> La presentación clínica no necesariamente debe ser una psicosis, pero esta es probablemente la más común. El comportamiento alterado puede durar días o semanas y, a menudo, es autolimitado con la

## Terapia Electroconvulsiva: Seguridad y eficacia en el Tratamiento de síntomas Neuropsiquiátricos en Epilepsia

reaparición de las convulsiones. Landolt originalmente asoció este fenómeno con epilepsias focales, pero estudios posteriores sugirieron una asociación con epilepsias generalizadas. En cualquier caso, lo que parece llamativo es la asociación con los mecanismos neurobiológicos que subyacen al control de las convulsiones <sup>(38)</sup>.

Las propiedades psicotrópicas negativas de los barbitúricos y las benzodiazepinas pueden provocar un aumento de la irritabilidad, poca tolerancia a la frustración, comportamiento agresivo, trastornos depresivos y de ansiedad. En los niños, estos dos Antiepilepticos pueden causar un comportamiento impulsivo, poca tolerancia a la frustración y cuadros clínicos que no se pueden distinguir del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. El levetiracetam se asocia con irritabilidad, que los pacientes a menudo desconocen, y también puede causar síntomas de depresión y ansiedad, mientras que el topiramato, la zonisamida y la tiagabina pueden causar trastornos depresivos evidentes. Sin embargo, el impacto (positivo o negativo) de los antiepilepticos en los trastornos y / o síntomas del estado de ánimo y ansiedad es más probable que sea evidente solo en pacientes que tienen ciertos factores de riesgo (por ejemplo, predisposición genética y / o historia personal de psicopatología). Por ejemplo, en una revisión de la literatura, una historia psiquiátrica personal previa y una historia psiquiátrica familiar en Personas con epilepsia fueron dos variables asociadas con el desarrollo de síntomas de depresión atribuibles a fenobarbital, vigabatrina, levetiracetam y topiramato <sup>(39-41)</sup>.

En términos generales, la orientación para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos primarios fuera de la epilepsia es valiosa<sup>(42,43)</sup>, teniendo en cuenta una serie de recomendaciones sobre la afección neurológica subyacente. A este respecto, es importante señalar que aún no está claro si los pacientes con epilepsia responden igualmente a los medicamentos psicotrópicos o tienen diferentes tasas de remisión. De hecho, debe señalarse que la remisión completa es el objetivo final del tratamiento de un episodio depresivo mayor. Con respecto a los trastornos del pensamiento, el tratamiento de las psicosis periictales y paraictales está relacionado con el tratamiento de la epilepsia. Los neurolépticos pueden usarse por un período corto de tiempo como terapia sintomática para reducir la morbilidad y la mortalidad. Las psicosis interictales pueden requerir un tratamiento antipsicótico de larga duración. En tales casos, los pacientes deben ser seguidos en un entorno psiquiátrico. Los neurólogos deben ser conscientes de que la dosis de neurolépticos siempre debe adaptarse a la respuesta del paciente porque, en casi todos los casos, los inductores enzimáticos reducen los niveles plasmáticos de estos fármacos<sup>(44)</sup>.

En enero de 2008, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) emitió una alerta con respecto a su conclusión de que existía una asociación entre el suicidio y el uso de FAEs. La alerta se basó en su metanálisis que incluyó datos de 199 ensayos clínicos aleatorios de 11 FAEs que abarcan un total de 43,892 pacientes tratados por epilepsia, trastornos psiquiátricos y otros trastornos, predominantemente dolor, con los siguientes FAEs: carbamazepina, felbamato, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina, topiramato, valproato y zonisamida. <sup>(45)</sup>

El suicidio, según la OMS, es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Cada año, casi un millón de personas mueren por suicidio, lo que constituye una tasa de mortalidad "global" de 16 por 100.000 o una muerte cada 40 s.

Según varios estudios, el riesgo global de suicidio en personas con epilepsia es aproximadamente 3 veces mayor que el de la población general. Un metanálisis de 12 estudios estimó la tasa de

## Terapia Electroconvulsiva: Seguridad y eficacia en el Tratamiento de síntomas Neuropsiquiátricos en Epilepsia

mortalidad estandarizada por suicidio en personas con epilepsia como 5,1 (IC del 95%: 3,9–6,6).<sup>(46,47)</sup>

Parece haber vías fisiopatológicas comunes en la epilepsia y otros trastornos neurológicos y psiquiátricos como dolor neuropático, migraña, trastorno bipolar y ansiedad.<sup>(48)</sup>

Krystal & Coffey Revisaron la literatura sobre los usos de TEC como tratamiento para enfermedades neurológicas y sobre el uso de TEC en pacientes que padecen una enfermedad neurológica que coexiste con una segunda enfermedad por la que están recibiendo TEC. La enfermedad neurológica concomitante es bastante común en pacientes con TEC, algunos trastornos neurológicos se asocian con frecuencia con trastornos del estado de ánimo, por ejemplo, Demencia, trastornos de los ganglios basales y lesiones frontales izquierdas como accidente cerebrovascular, etc. También describió las modificaciones en la técnica de TEC que se han informado, para disminuir el riesgo involucrado en el tratamiento de pacientes con enfermedades neurológicas concomitantes<sup>(49)</sup>.

Griesemer y cols. trató a dos niños con epilepsia intratable con TEC para el control de las convulsiones. Un niño mostró un cambio en el patrón de convulsiones con el tratamiento, que a mayor intensidad también fue eficaz para detener el estado epiléptico no convulsivo. El otro niño mostró una disminución en la frecuencia de las convulsiones espontáneas durante el tratamiento a corto plazo. Estos hallazgos sugieren un posible papel de la TEC en el tratamiento de la epilepsia intratable en niños que no son candidatos a cirugía epiléptica<sup>(50)</sup>.

El síndrome de epilepsia relacionada con infección febril (FIRES) es una enfermedad rara que evoluciona a un estado epiléptico refractario (ER), con mala evolución en la mayoría de los casos. Los fármacos antiepilépticos convencionales no controlan el ER en pacientes FIRES. Mirás Veiga y col. reportaron el caso de un niño de 4 años previamente sano al que le diagnosticaron FIRES. Una semana después de la faringitis y fiebre alta inició con convulsiones, seguidas de ER. Se probaron benzodiazepinas, fenitoína, barbitúricos en dosis altas, dosis altas de corticosteroides, plasmaféresis, inmunoglobulinas, propofol, lidocaína, ketamina, desflurano inhalado, dieta cetogénica, lacosamida e hipotermia terapéutica en diferentes momentos en un período de 8 semanas, pero todos ellos fueron ineficaces. La TEC fue el único tratamiento eficaz para detener las convulsiones de manera sostenida<sup>(51)</sup>.

Lunde & Lee revelaron 43 pacientes con un diagnóstico de epilepsia que precedió al inicio de la TEC. La edad media fue de 55 años (rango = 18-91). Había 20 hombres y 23 mujeres. El tipo de epilepsia no se especificó en la historia clínica de 8 de estos pacientes. En los otros 35, el tipo de epilepsia fue tónico-clónica generalizada en 17, parcial compleja en 10 y una combinación de los dos en 8 pacientes. Tres de los 41 pacientes no estaban tomando fármacos antiepilépticos (FAEs) en el momento de la TEC. Entre el resto, 28 estaban tomando un medicamento, 11 estaban tomando dos y 1 estaba tomando tres. Veintidós pacientes tomaban fenitoína, 11 carbamazepina, 10 ácido valproico, 6 fenobarbital, 2 levetiracetam y; 1 primidona y lamotrigina. Esta serie de casos indica que la TEC se puede administrar de forma segura y eficaz a pacientes epilépticos. Estudios de neuroimagen o electroencefalografía no están justificadas solo para la TEC a menos que haya otra indicación, como un nuevo hallazgo neurológico anormal y recomiende que se continúe con el régimen de medicación antiepiléptica del paciente<sup>(52)</sup>.

#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha reportado ampliamente la comorbilidad entre los trastornos neuropsiquiátricos (trastorno depresivo mayor, psicosis, ansiedad, suicidio y catatonia) y la epilepsia. Un porcentaje de estos pacientes no responde adecuadamente a los tratamientos farmacológicos y/o psicoterapéuticos, siendo necesario utilizar otras alternativas como la terapia electroconvulsiva, que ha mostrado ser efectiva para mejorar o incluso remitir ciertos síndromes neuropsiquiátricos. La experiencia del servicio de psiquiatría del INNN es amplia en la aplicación de TEC a pacientes con epilepsia, sin embargo, no existen reportes concretos sobre las indicaciones, características y eventualidades durante la aplicación de la TEC en esta población.

#### 5. HIPÓTESIS

##### a. Hipótesis de trabajo

El 60% de los pacientes con epilepsia más manifestaciones neuropsiquiátricas que no tuvieron respuesta con los tratamientos farmacológicos mejoraran su funcionalidad Global sin incrementar los morbilidades por la Terapia electroconvulsiva.

##### b. Hipótesis estadística

###### I. Nula

Los pacientes con epilepsia más manifestaciones neuropsiquiátricas que no tuvieron respuesta con los tratamientos farmacológicos No mejoraran su funcionalidad Global y tendrán más morbilidades asociadas a la Terapia electroconvulsiva.

###### II. Alterna

Los pacientes con epilepsia más manifestaciones neuropsiquiátricas que no tuvieron respuesta con los tratamientos farmacológicos mejoraran parcialmente en menos del 60% su funcionalidad Global y tendrán más morbilidades asociadas a la Terapia electroconvulsiva.

#### 6. OBJETIVOS

##### a. Objetivo principal

Describir las características clínicas de los pacientes con epilepsia que recibieron TEC.

##### b. Objetivos secundarios/específicos (opcionales)

Describir las complicaciones e indicaciones del uso de TEC en pacientes con epilepsia y su repercusión en las crisis durante el tratamiento, así como en la hospitalización.

## 7. JUSTIFICACIÓN

Los resultados de la presente investigación aportarán información sobre la respuesta al uso de la terapia electroconvulsiva en pacientes epilépticos con comorbilidad neuropsiquiátrica. En el servicio de Hospitalización de psiquiatría del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en pacientes con epilepsia más comorbilidad psiquiátrica resistente al tratamiento con ISRS y antipsicóticos de cada una de las condiciones (depresión, psicosis, suicidio, catatonía) ha sido necesario la utilización de Terapia electroconvulsiva por la falta de respuesta bajo el consenso del grupo tratante de psiquiatras en el servicio de hospitalización; considerándose en todo momento que el beneficio era mayor que el riesgo al recibir un tratamiento donde es necesaria su utilización.

## 8. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio Descriptivo, Retrospectivo, Serie de Casos

### a. Población de estudio

I. Población blanco:

Pacientes con epilepsia que reciben atención en el INNN.

II. Población elegible:

Pacientes con epilepsia con síntomas neuropsiquiátricos hospitalizados en la Subdirección de psiquiatría del INNN de enero del 2011 a Diciembre del 2017

III. Población de estudio

Pacientes que fueron tratados con Terapia Electroconvulsiva para sus síntomas neuropsiquiátricos.

IV. Método de muestreo

A conveniencia

V. Tamaño de muestra

36

VI. Número total de sujetos (por grupo o brazo)

Terapia Electroconvulsiva: Seguridad y eficacia en el Tratamiento de síntomas Neuropsiquiátricos en Epilepsia

36

VII. Tamaño de efecto

VIII. Nivel de confianza

95%

IX. Poder estadístico

Se trata de un estudio descriptivo

**b. Criterios de selección**

I. Inclusión

Edad: 18 a 65 años  
 Diagnostico de Epilepsia  
 Que hayan recibido TEC  
 Hospitalizados en el área de neuropsiquiatría de Enero del 2011 al Diciembre del 2017  
 Paciente del INNN

II. Exclusión

Pacientes sin epilepsia confirmada

III. Eliminación

No se cuente con información suficiente del paciente

**9. Variables**

Variable de desenlace (dependiente)				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Tipo Egreso	Motivo por el cual el paciente se egreso	Tipo de egreso que obtuvo el paciente de la unidad	Nominal	

Terapia Electroconvulsiva: Seguridad y eficacia en el Tratamiento de síntomas Neuropsiquiátricos en Epilepsia

		neuropsiquiátrica: Mejoría, Defunción, Traslado o máximo beneficio		
Dx. inicial	Diagnostico con el cual ingresa el paciente	Diagnostico de inicio del paciente mencionado en la hoja de ingreso	Nominal	Diagnostico mencionado en la hoja de ingreso
Dx. Egreso	Diagnostico con el cual egresa el paciente	Diagnostico con el cual egresa mencionado en la hoja de egreso	Nominal	Diagnostico mencionado en la hoja de egreso
Edad inicio epilepsia	Edad cuando inicio con epilepsia el paciente	Edad en años cumplidos cuando el paciente debutó con epilepsia	Numérica	
CGI_I_I	Escala de gravedad con el que ingreso el paciente	Impresión Clínica Global (Clinical Global Impresión); escala de gravedad del paciente con la que ingresa	Numérica	CGI
CGI_I_F	Escala de gravedad con el que egreso el paciente	Impresión Clínica Global (Clinical Global Impresión); escala de gravedad del paciente con la que egresa	Numérica	CGI
Compli_TEC	Complicaciones durante TEC	Si se presentaron complicaciones durante el estímulo eléctrico	Nominal	
<b>Principales variables independientes, covariables y confusoras</b>				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Nombre	Nombre del paciente	Nombre del paciente	Nominal	
Edad	Edad del paciente	Edad en años y meses	Numérica	
Sexo	Sexo del paciente	Masculino Femenino	Numérica	

Terapia Electroconvulsiva: Seguridad y eficacia en el Tratamiento de síntomas Neuropsiquiátricos en Epilepsia

Edocivil	Estado civil del paciente	soltero Casado Divorciado Viudo Unión Libre	Numérica	
DEIH	Días de estancia intra hospitalaria	Días de estancia intrahospitalaria que estuvo en neuropsiquiatría	Numérica	
Año	Año en el cual se ingreso al hospital	Año en que se hospitalizo	Numérica	
Mes	Mes en el cual se ingreso al hospital	Mes en que se hospitalizo	Numérica	
Epilepsia	Tiene o no epilepsia el paciente	Aparición de al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con una separación >24 h	Nominal	ILAE
Motivo ingreso	Motivo de ingreso del paciente a hospitalización	Motivo por el cual el paciente se hospitalizo en neuropsiquiatría	Nominal	Motivo mencionado en la nota de ingreso
Lateralidaddefoco	Lugar donde inicia la crisis	Inicio de la actividad neuronal excesiva que provoca la epilepsia; Derecha o Izquierda	Numérica	ILAE
Tipo de crisis	Tipo de epilepsia del paciente	Focales, Generalizadas, Mioclonicas o Mixtas	Numérica	Hoja de recolección de datos clínicos
CrisisMes	Frecuencia de crisis	Numero de crisis que presenta el paciente al mes	Numérica	
Secundaria	A que es la secundaria crisis	A que se debe la epilepsia	Nominal	
CxEpilepsia	Cirugía de epilepsia	Si el paciente se le realizó o no cirugía de epilepsia	Numérica	
Depresión	Depresión en el paciente	Diagnostico de depresión según	Numérica	DSM 5

Terapia Electroconvulsiva: Seguridad y eficacia en el Tratamiento de síntomas Neuropsiquiátricos en Epilepsia

		el DSM V: estado de ánimo deprimido, pérdida de interés o placer por los menos dos semanas		
Conductasuicida	Conducta suicida en el paciente	Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo	Numérica	DSM 5
Agresividad	Agresividad en el paciente	Acción contundente dirigida a un objetivo, que puede ser verbal o física; acompaña al afecto de rabia, ira o de hostilidad	Numérica	Psiquiatría clínica 6ta edición Kaplan & Sadock
Psicosis	Psicosis en el paciente	Presencia de uno más síntomas de psicosis según el DSM 5: delirios, alucinaciones, discurso desorganizado y comportamiento desorganizado o catatonico	Numérica	DSM 5
Tipodepsicosis	Tipo de psicosis que presentaba	Post ictal Inter ictal Delirium	Numérica	
Alucinaciones	Alucinaciones en el paciente	Percepción sensitiva falsa que se produce en ausencia de cualquier estímulo externo	Numérica	Psiquiatría clínica 6ta edición Kaplan & Sadock

Terapia Electroconvulsiva: Seguridad y eficacia en el Tratamiento de síntomas Neuropsiquiátricos en Epilepsia

		pertinente al sentido implicado		
Tipodealucinación	Tipo de alucinaciones que presentaba	Olfativa, visual, táctil, auditiva	Numérica	
Ansiedad	Ansiedad en el paciente	Sentimiento de aprensión causado por la anticipación de un peligro, que puede ser interno o externo	Numérica	Psiquiatría clínica 6ta edición Kaplan & Sadock
OtroDxpsiquia	Otro diagnostico psiquiátrico	Si el paciente presenta otro tipo de diagnostico de la categoría del DSM 5	Nominal	DSM 5
Otracomorbilidad	Otra comorbilidad	Si presenta otra enfermedad según la clasificación de CIE 10	Nominal	CIE 10
Antidepresivos	Antidepresivo que toma el paciente	Diferentes tipos de antidepresivos ISRS, ISRN, ISRD, IRSN Triciclicos, IMAO	Nominal	
Benzodiazepinas	Benzodiazepina que toma el paciente	Tipo de benzodiazepina que toma el paciente Alprazolam, Lorazepam, Diazepam, clonazepam	Nominal	
Anti epilépticos	Tipo de anti epileptico que toma el paciente	Tipo de antiepileptico, bloqueador de canal de sodio, potenciador GABA, Bloqueador de canales de Calcio, inhibidor de la anhidrasa carbonica	Nominal	
Anti psicóticos	Anti psicotico	Tipo de	Nominal	

Terapia Electroconvulsiva: Seguridad y eficacia en el Tratamiento de síntomas Neuropsiquiátricos en Epilepsia

	que toma el paciente	antipsicótico típico o atípico		
TEC	Terapia electroconvulsiva	Si se le dio o no Terapia electroconvulsiva al paciente	Numérica	TEC Consentimiento Informado
Total_sesiones_Tec	Numero de sesiones de Terapia electroconvulsiva que se le dio al paciente	Número de sesiones que se le aplicaron al paciente según la mejoría medida con CGI	Numérica	TEC CGI

## 10. PLAN ESTADÍSTICO

### a. Descriptivo

Para las variables cuantitativas se calcularán medidas de tendencia central (media y mediana), así como medidas de dispersión (desviación estándar), para las variables cualitativas frecuencias y porcentajes de cada variable.

### b. Analítico (inferencial)

Compararemos el puntaje total de la escala CGI antes y después del uso de la TEC, mediante la prueba de T pareada o prueba de Wilcoxon en caso de que la distribución no sea normal.

### c. Paquetería utilizada

SPSS version 12.0.1

## 11. METODOLOGÍA

Seguridad y eficacia de Terapia electroconvulsiva en síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con epilepsia

### a. Recursos humanos

#	Nombre	Funciones delegadas
1	Angel Alberto Ruiz Chow	Diseño, redacción, del protocolo llenado de la base datos y análisis estadístico, así como reporte final.
2	Josué David Arellano Gurrola	Diseño, redacción, del protocolo llenado de la base datos y análisis estadístico, así como reporte final.
3		

4		
5		
6		
7		

**b. Recursos materiales**

Expedientes clínicos y base de datos del servicio de psiquiatría, libreta de registro de procedimiento de TEC

**c. Procedimiento de obtención consentimiento informado**

El estudio es retrospectivo por lo que dejamos a consideración por el comité de Ética en Investigación si es necesario localizar a los pacientes para obtener su consentimiento para el presente estudio.

**d. Intervención propuesta**

Ningun, se hará una descripción de los pacientes con epilepsia que recibieron TEC.

**e. Métodos e instrumentos de recolección de datos**

Expediente clínico, hojas de programa de TEC

**f. Manejo y procesamiento de datos**

SPSS version 12.0.1

**g. Seguridad y reporte de eventos adversos**

No aplica

**12. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Toda la información recogida de los expedientes clínicos se hará guardando la confidencialidad e identidad de los pacientes.

**13. CONSIDERACIONES FINANCIERAS**

**a. Estudio patrocinado**

no

**b. Recursos económicos con los que se cuenta:**

ninguno

**c. Recursos económicos por solicitar:**

ninguno

**d. Análisis de costo por paciente:**

No aplica

**14. CRONOGRAMA**

**a. Duración estimada:**

Un año

**b. Fecha de inicio tentativa:**

En cuanto este aprobado por el CEI Y CI

**c. Fecha de término tentativa:**

Enero 2022

	Primer bimestre	Segundo bimestre	Tercer bimestre	Cuarto bimestre	Quinto bimestre	Sexto bimestre
Elección del tema	x					
Búsqueda y selección de bibliografía	x					
Elaboración de protocolo		x				
Revisión y aprobación de protocolo		x				
Recolección de datos			x			
Concentración de datos y análisis inicial de la información			x			
Análisis estadístico				x		

Terapia Electroconvulsiva: Seguridad y eficacia en el Tratamiento de síntomas Neuropsiquiátricos en Epilepsia

Elaboración de manuscrito					x	
Divulgación científica						x

**15. RESUMEN CURRICULAR**

Licenciado en Medico Cirujano Naval de la Escuela Medico Naval, Secretaría de Marina  
Residente 3er año de psiquiatria en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suarez”  
Estudiante de la Maestría en Terapia Cognitiva Conductual en el Centro de Psicoterapia Cognitiva  
Teniente de Navío del Servicio de Sanidad Naval Medico Cirujano Naval de la Secretaría de Marina

**16. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES**

En acuerdo con el Artículo 63 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y al numeral 7.4.5 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, declaro bajo protesta de decir la verdad que durante el tiempo en que me encuentre desarrollando las funciones asignadas en el protocolo de Investigación intitulado “ \_\_\_\_\_ ” me comprometo en todo momento a actuar bajo los más estrictos principios de ética médica y profesional, para lo cual me apegaré a lo siguiente:

- En el desarrollo de mis funciones tendré acceso a información perteneciente a temas científicos y académicos, así como datos personales de los participantes, por lo que mantendré estricta confidencialidad de la información y datos generados en el proyecto de investigación.
- Cumpliré con las funciones exclusivamente en el cargo que me encuentre.
- En todo momento me conduciré con total imparcialidad y objetividad en la emisión de juicios sobre los resultados obtenidos del protocolo de investigación.
- No tengo situación de conflicto de interés real, potencial o aparente, incluyendo interés financiero, personal o familiar; así como tampoco otro tipo de relación con algún tercero que pudiera tener un interés comercial en el desarrollo, ejecución, resultados y difusión del protocolo de investigación.
- Hago constar que me conduciré por los principios generales de legalidad, honradez, lealtad, eficiencia, imparcialidad, independencia, integridad, confidencialidad y competencia técnica.
- Me comprometo que al advertir alguna situación de conflicto de interés real, potencial o aparente lo comunicaré al Presidente o Secretario del Comité de Ética en Investigación, Presidente del Comité de Investigación y al titular de la Dirección de Investigación.
- Declaro que no estoy sujeto a ninguna influencia directa por algún fabricante, comerciante o persona moral mercantil de los procesos, productos, métodos, instalaciones, servicios y actividades a realizar en el desarrollo del protocolo de investigación.

Por la presente acepto y estoy de acuerdo con las condiciones contenidas en este documento, a sabiendas de las responsabilidades legales en las que pudiera ocurrir por un mal manejo y desempeño en la honestidad y profesionalismo en el desarrollo de mi trabajo.

Nombre y Firma de cada investigador:

## 17. REFERENCIAS

1. Peterman, M.G. Therapy of epilepsy in children. *Am. J. Psychiat.*, **1936**, *92*, 1433 -1438.
2. Lee, P., Engel, J. Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, **2005**, *46*(4), 470-472.
3. Vezzani, A. Innate immunity and inflammation in temporal lobe epilepsy: new emphasis on the role of complement activation. *Epilepsy Curr.*, **2008**, *8*(3), 75-77.
4. Vezzani, A., Granata, T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia*, **2005**, *46*(11), 1724- 1743.
5. Vezzani, A., French, J., Bartfai, T., Baram, T.Z. The role of inflammation in epilepsy. *Nat. Rev. Neurol.*, **2011**, *7*(1), 31-40.
6. Sundstedt KK, Burton MC, Shah R, Lapid MI. Preanesthesia medical evaluation for electroconvulsive therapy: a review of the literature. *J ECT* 2014;*30*:35-42
7. Hoirisch-Clapauch S, Mezzasalma MA, Nardi AE. Pivotal role of tissue plasminogen activator in the mechanism of action of electroconvulsive therapy. *J Psychopharmacol* 2014;*28*:99-105.
8. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 9th ed. Philadelphia, PA:Lippincott Williams & Wilkins;2009.
9. American Psychiatric Association. The practice of ECT: Recommendations for treatment, training and privileging. second. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2001.
10. Sackeim, HA.; Devanand, DP.; Nobler, MS. Electroconvulsive therapy. In: Bloom, F.; Kupfer, D., editors. *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. New York: Raven; 1995. p. 1123-42.
11. Sackeim HA. The anticonvulsant hypothesis of the mechanisms of action of ECT: Current status. *J ECT* 1999;*15*:5–26. [PubMed: 10189616]
12. Sackeim, HA.; Devanand, DP.; Nobler, MS. Electroconvulsive therapy. In: Bloom, F.; Kupfer, D., editors. *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. New York: Raven; 1995. p. 1123-42.
13. Nobler MS, Sackeim HA. Recent developments in electroconvulsive therapy. *Psychiatr Clin North Am: Annals of Drug Therapy* 2001;*8*:1–30.
14. Perera TD, Luber B, Nobler MS, et al. Seizure expression during electroconvulsive therapy: Relationships with clinical outcome and cognitive side effects. *Neuropsychopharmacology* 2004;*29*:318–25.
15. Perera T, Lisanby SH. Neurogenesis and depression. *J Psychiatr Pract* 2000;*6*:322–33. [PubMed: 15990493]
16. Weiner RD, Rogers HJ, Davidson JR, et al. Effects of stimulus parameters on cognitive side effects. *Ann N Y Acad Sci* 1986;*462*:50–5.
17. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, et al. Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N Engl J Med* 1993;*328*:839– 846. [PubMed: 8441428]
18. Fink, M. Convulsive therapy: Theory and practice. New York: Raven Press; 1979.
19. Sackeim HA, Decina P, Kanzler M, et al. Effects of electrode placement on the efficacy of titrated, low-dose ECT. *Am J Psychiatry* 1987;*144*:1449–55. [PubMed: 3314538]
20. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry* 2000;*57*:425–34. [PubMed: 10807482]
21. Perera TD, Coplan JD, Lisanby SH, et al. Antidepressant-induced neurogenesis in the hippocampus of adult nonhuman primates. *J Neurosci* 2007;*27*:4894–4901. [PubMed: 17475797]
22. P. Nordanskog, U. Dahlstrand, M. R. Larsson, E.-M. Larsson, L. Knutsson, and A. Johanson, "Increase in hippocampal volume after electroconvulsive therapy in patients with depression: a volumetric magnetic resonance imaging study," *Journal of ECT*, vol. 26, no. 1, pp. 62–67, 2010.
23. S. H. Joshi, R. T. Espinoza, T. Pirnia et al., "Structural plasticity of the hippocampus and amygdala induced by electroconvulsive therapy in major depression," *Biological Psychiatry*, 2015.

## Terapia Electroconvulsiva: Seguridad y eficacia en el Tratamiento de síntomas Neuropsiquiátricos en Epilepsia

24. K. Nobuhara, G. Okugawa, T. Minami et al., "Effects of electro-convulsive therapy on frontal white matter in late-life depression: a diffusion tensor imaging study," *Neuropsychobiology*, vol. 50, no. 1, pp. 48–53, 2004.
25. [11] K.Szabo,J.G.Hirsch,M.Krauseetal., "DiffusionweightedMRI in the early phase after electroconvulsive therapy," *Neurological Research*, vol. 29, no. 3, pp. 256–259, 2007
26. H. Lyden, R. T. Espinoza, T. Pirnia et al., "Electroconvulsive therapy mediates neuroplasticity of white matter microstructure in major depression," *Translational Psychiatry*, vol. 4, article e380, 2014.
27. Nobler MS, Sackeim HA. Recent developments in electroconvulsive therapy. *Psychiatr Clin North Am: Annals of Drug Therapy* 2001;8:1–30.
28. Sackeim HA. The anticonvulsant hypothesis of the mechanisms of action of ECT: Current status. *J ECT* 1999;15:5–26. [PubMed: 10189616]
29. Prudic, J. Electroconvulsive therapy. In: Saddock, BJ.; Saddock, VA., editors. *Comprehensive textbook of psychiatry*. eighth. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
30. Abrams, R. Electroconvulsive therapy. third. New York: Oxford University Press; 2002.
26. Nobler MS, Oquendo MA, Kegeles LS, et al. Decreased regional brain metabolism after ECT. *Am J Psychiatry* 2001;158:305–8. [PubMed: 11156816]
31. Nobler MS, Sackeim HA. Recent developments in electroconvulsive therapy. *Psychiatr Clin North Am: Annals of Drug Therapy* 2001;8:1–30.
32. Andrade C, Bolwig TG. Electroconvulsive therapy, hypertensive surge, blood-brain barrier breach, and amnesia: exploring the evidence for a connection. *J ECT* 2014;30: 160-164.
33. Jansson L, Wennström M, Johanson A, Tingström A. Glial cell activation in response to electroconvulsive seizures. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33: 1119-1128.
34. Meduna L, Friedman E. The convulsive irritative therapy of the psychosis. *JAMA* 1939; 112: 501-9
- 35 .Kalinowski L B, Kennedy F. Observations in electric shock therapy applied to problems of epilepsy. *J. Nerv Ment Dis* 1943; 98:56-67.
36. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jette N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*. 2007; 48:2336–2344. [PubMed: 17662062]
37. Landolt H. Psychic disorders in epilepsy. Clinical and electroencephalographic research. *Dtsch Med Wochenschr*. 1962; 87:446–452. [PubMed: 14461985]
38. Gatzonis SD, Stamboulis E, Siafakas, et al. Acute psychosis and EEG normalization after vagus nerve stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 69:278–279. [PubMed: 10960292]
39. Brent DA, Crumrine PK, Varma RR, Allan M, Allman C. Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy. *Pediatrics*. 1987; 80:909–917. [PubMed: 3684404]
40. Mula M, Sander JW. Suicidal ideation in epilepsy and levetiracetam therapy. *Epilepsy Behav*. 2007; 11:130–132. [PubMed: 17544331]
41. Mula M, Trimble MR, Yuen A, Liu RS, Sander JW. Psychiatric adverse events during levetiracetam therapy. *Neurology*. 2003; 61:704–706. [PubMed: 12963770]
42. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *World J Biol Psychiatry*. 2002; 3:69–86. [PubMed: 12479080]
43. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry*. 2010; 11:81–109. [PubMed: 20148751]
44. Mula M, Monaco F, Trimble MR. Use of psychotropic drugs in patients with epilepsy: interactions and seizure risk. *Expert Rev Neurother*. 2004; 4:953–964. [PubMed: 15853522]
45. Bech P. Dose-response relationship of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. A pooled analysis of four placebo-controlled trials. *Pharmacopsychiatry*. 2007; 40:163–168.
46. Bell GS, Gaitatzis A, Bell CL, Johnson AL, Sander JW. Suicide in people with epilepsy: how great is the risk? *Epilepsia*. 2009; 50:1933–1942. [PubMed: 19453718]
47. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 1997; 170:205–228. [PubMed: 9229027]
48. Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs*. 2008; 22:27–47. [PubMed: 18072813]

## Terapia Electroconvulsiva: Seguridad y eficacia en el Tratamiento de síntomas Neuropsiquiátricos en Epilepsia

49. Andrew D. Krystal M.D., M.S. C. Edward Coffey, M.D. Neuropsychiatric Consideration in the Use of Electroconvulsive Therapy. *Journal of Neuropsychiatry*, vol. 9, no. 2, pp. 283-292, 1997

50. David A. Griesemer, MD; Charles H. Kellner, MD; Mark D. Beale, MD; and Georgette M. Smith, MSN. Electroconvulsive therapy for treatment of intractable seizures. Initial finding in two children. *Neurology* 1997; 49: 1389 – 1392

51. Alicia Mirás Veiga<sup>1</sup> David Conejo Moreno<sup>2</sup> Ana Isabel Gómez Menéndez<sup>3</sup> Ignacio Muñoz Siscart<sup>4</sup> Marta Del Olmo Fernández<sup>5</sup> Esteban Gómez Sánc. Effectiveness of Electroconvulsive Therapy for Refractory Status Epilepticus in Febrile Infection–Related Epilepsy Syndrome. *Neuropediatrics* 2016

52. Lunde, Elliot K. Lee, Keith G. Rasmussen. Electroconvulsive therapy in patients with epilepsy Mary E. *Epilepsy & Behavior* 9 (2006) 355–359

### **18. ANEXOS**

#### **a. Carta de consentimiento informado**

Se anexa carta de consentimiento informado que firman los pacientes para recibir TEC.

#### **b. Comprobante de entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas vigente**

Se anexa comprobante de Buenas Prácticas Vigentes

#### **c. Otros de acuerdo con lo estipulado en el protocolo**